

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|----|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07C 67/313, 69/716, 69/675, 67/31, 69/708, 67/10, 69/013 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/39068 |
| | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09517 | | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Dezember 1999 (06.12.99) | | |
| (30) Prioritätsdaten: A 2173/98 28. Dezember 1998 (28.12.98) AT | | |
| (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA GMBH [AT/AT]; St. Peter-Strasse 25, A-4021 Linz (AT). | | |
| (72) Erfinder; und | | |
| (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ZIMMERMANN, Curt [AT/AT]; Kirchenberg 22, A-4310 Mauthausen (AT). SAJTOŠ, Alexander [AT/AT]; Hartackerstrasse 48, A-4060 Leonding (AT). | | |
| (74) Anwalt: KLOSTERMANN, Ingrid; DSM Fine Chemicals Austria GmbH, St. Peter-Strasse 25, A-4021 Linz (AT). | | |
| (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). | | |
| Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> | | |

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING GLYOXYLIC ACID ESTERS OR THE HYDRATES THEREOF**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GLYOXYLSÄUREESTERN ODER DEREN HYDRATE**(57) Abstract**

The invention relates to a method for producing glyoxylic acid esters from glyoxylic acid ester hemiacetals which a) are directly transesterified with an alcohol in the presence of a catalyst; or b) are firstly converted into the corresponding glyoxylic acid whole acetals and are then transesterified with an alcohol in the presence of a catalyst, whereupon after a) and b) the acetals are divided into the desired, free glyoxylic acid ester or the hydrate thereof.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern aus Glyoxylsäureesterhemiacetalen, die entweder a) direkt mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert werden oder b) zuerst in die entsprechenden Glyoxylsäureestervollacetale überführt und dann mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert werden, worauf im Anschluß an a) und b) eine Acetalspaltung zum gewünschten, freien Glyoxylsäureester oder dessen Hydrat erfolgt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasiliens | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern oder deren Hydrat

Glyoxylsäureester, wie etwa Ethyl-, Methyl- und Benzylglyoxylat oder L-(-)-Menthylglyoxylat sind wichtige Reagenzien in der organischen Chemie, da die α -Oxo-Ester Gruppe eine sehr reaktive Gruppe darstellt, die an einer Vielzahl von Reaktionen teilnehmen kann. L-(-)-Menthylglyoxylat (MGH) ist beispielsweise ein wichtiger C₂-Baustein für die asymmetrische Synthese, für chirale Acetale, wie etwa Oxathiolane, für stereokontrollierte Additionsreaktionen an Alkenen und Nitroalkanen oder für Grignard-Reaktionen.

Die Herstellung von Glyoxylsäureestern aus den entsprechenden Maleinsäure- oder Fumarsäurediestern, mittels eines zweistufigen Ozonolyse- und Reduktionsprozesses ist bereits aus mehreren Literaturstellen bekannt.

So werden beispielsweise gemäß J. Org. Chem. 1982, 47, S 891 - 892 Ethyl-, Methyl- oder Benzylglyoxylate durch Ozonolyse der entsprechenden Maleinsäurediester in Dichlormethan, anschließender Reduktion des Ozonides mittels Dimethylsulfid und nachfolgender Destillation erhalten.

Gemäß WO 96/22960 ist ebenfalls ein zweistufiges Verfahren zur Herstellung von Menthylglyoxylat als Zwischenprodukt für Dihydroxyessigsäurementhylester beschrieben, bei welchem Dimethylmaleat oder -fumarat in der ersten Stufe in einem Halogenkohlenwasserstoff oder Carbonsäureester, bevorzugt in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols ozonisiert wird und in der zweiten Stufe das entstandene Ozonolyseprodukt entweder mit einem Dialkylsulfid oder durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff zu Menthylglyoxylat reduziert wird.

Der Nachteil bei den bisher bekannten Verfahren ist jedoch, daß nach dem Ozonolyseschritt peroxidhaltige Ozonolyseprodukte vorliegen, die anschließend in einem zweiten Schritt, entweder mittels katalytischer Hydrierung oder in Anwesenheit von Dialkyl- oder Arylsulfiden, Trialkylphosphiden, zu den entsprechenden Glyoxylsäureestern reduziert werden müssen.

Zur Vermeidung dieser Probleme wurde in EP 0 884 232 A1 vorgeschlagen, z. B. MGH über Ozonolyse von Maleinsäuremonomenthylester-Natriumsalz als Edukt herzustellen. Bei diesem Verfahren entfällt zwar der bisher notwendige Reduktionsschritt, das eingesetzte Edukt ist jedoch am Markt nicht erhältlich und muß demnach in einer zusätzlichen Stufe durch Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit Menthol hergestellt werden.

Aus DE 44 35 647 ist weiters ein Verfahren bekannt, bei welchem eine 50 %ige Glyoxylsäure-Lösung mit einem Überschuß an Menthol mit Hilfe von Schwefelsäure und azeotroper Entfernung von Wasser verestert wird. Das Monohydrat von MGH wird durch Bildung eines Bisulfitadduktes und Phasentrennung mit anschließender Freisetzung aus dem Addukt aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Der Nachteil dieses Verfahrens liegt in der aufwendigen Isolierung, der notwendigen sehr schonenden Trocknung des Produktes und den erheblichen Abfallmengen.

Aus Tetrahedron Lett. 39, 4223-4226 (1998) ist die Umesterung von Glyoxylsäureethylesterdiethylacetal mit Titan-(IV)ethanolat bekannt. Bei dieser Reaktion wird jedoch erstens von einem teuren Edukt ausgegangen und zweitens ist die beschriebene Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach beendeter Reaktion durch Hydrolyse des Katalysators und Flashchromatographie problematisch und für den industriellen Maßstab zu teuer.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach ein Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern zu finden, das oben angeführte Nachteile bisher bekannter Verfahren nicht aufweist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Glyoxylsäureesterhemiacetal

- a) direkt mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird oder
 - b) zuerst in das entsprechende Glyoxylsäureestervollacetal überführt und dann mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird,
- worauf im Anschluß an a) und b) eine Acetalspaltung zum gewünschten, freien Glyoxylsäureester oder dessen Hydrat erfolgt.

Erfnungsgemäß wird von einem Glyoxylsäureesterhemiacetal ausgegangen.

Geeignete Glyoxylsäureesterhemiacetale sind beispielweise in EP-P-0 099 981 beschrieben.

Bevorzugt sind Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal (GMHA), Glyoxylsäureethylesterhemiacetale, Glyoxylsäurepropylesterhemiacetale, Glyoxylsäure-i-propylesterhemiacetale, Glyoxylsäure-t-oder-n-butylester-hemiacetale.

Besonders bevorzugt wird GMHA als Ausgangsverbindung eingesetzt.

Glyoxylsäureester bzw. deren Hydrate, die nach dem erfundungsgemäßem Verfahren erhalten werden, sind Verbindungen, deren Esterteil sich sowohl von chiralen als auch von nichtchiralen primären, sekundären oder tertiären Alkoholen ableitet.

Ester von primären Alkoholen leiten sich dabei bevorzugt von Ethanol, Butanol, Propanol und Hexanol ab. Bevorzugt werden Ester von sekundären oder tertiären Alkoholen, insbesondere von acyclischen, monocyclischen, bicyclischen Terpenalkoholen oder von acyclischen, monocyclischen, tricyclischen Sesquiterpenalkoholen, Di- oder Triterpenalkoholen hergestellt, die gegebenenfalls substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Endprodukte sind Glyoxylsäureester oder deren Hydrate, die sich von gegebenenfalls verschiedenen substituierten monocyclischen oder bicyclischen Terpenalkoholen, wie etwa von Mentholen, Phenylmenthol, Borneol, Fenchol u.s.w. ableiten.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann das Halbacetal entweder direkt (Variante a) zum gewünschten Glyoxylsäureester umgesetzt werden, oder zuerst in das entsprechende Vollacetal überführt werden (Variante b), das dann analog zu Variante a) umgeestert wird.

Die Überführung des Halbacetals in das entsprechende Vollacetal erfolgt in an sich bekannter Weise mittels eines Alkohols und saurer Katalyse.

Die Acetalisierung erfolgt dabei bevorzugt mit dem Alkohol, der bereits im Halbacetal enthalten ist. Es ist jedoch auch möglich gemischte Vollacetale herzustellen.

Geeignete Alkohole sind Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Hexanol.

Bevorzugt werden die Halbacetale demnach in Glyoxylsäureesterdimethylacetale, -diethylacetale, u.s.w., überführt. Besonders bevorzugt ist das Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal.

Der entsprechende Alkohol wird für die Acetalisierung entweder flüssig oder dampfförmig eingesetzt. Bevorzugt erfolgt die Acetalisierung mit Alkoholdampf.

Als Katalysator eignen sich übliche Säuren, wie H_2SO_4 , p-Toluolsulfonsäure, saure Ionentauscher, u.s.w.

Bevorzugt wird H_2SO_4 eingesetzt.

Das sich abspaltende Wasser wird bevorzugt mit dem überhitzten Alkoholdampf ausgetragen und somit kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch abgezogen.

Die Umesterung der Halb- oder Vollacetale erfolgt in einem Alkohol als Reaktionsmedium. Bevorzugt werden wasserfreie Alkohole eingesetzt.

Um die oben beschriebenen Glyoxylsäureester zu erhalten wird demnach derjenige Alkohol eingesetzt, der zu dem gewünschten Esterteil im Endprodukt führt.

Dies sind demnach chirale oder nichtchirale, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole, bevorzugt sekundäre oder tertiäre Alkohole, insbesondere acyclische, monocyclische, bicyclische Terpenalkohole, mono- oder tricyclische, Sesquiterpenalkohole, Di- oder Triterpenalkohole.

Besonders bevorzugte Alkohole sind daher wiederum gegebenenfalls verschieden substituierte mono- oder bicyclische Terpenalkohole, wie etwa Menthol, Phenylmenthol, Borneol, Fenchol u.s.w.

Der entsprechende Alkohol kann in einer äquimolaren Menge aber auch sowohl im Überschuß als auch im Unterschuß eingesetzt werden.

So ist es bevorzugt bei billigeren Alkoholen, diese im Überschuß zum Halb- bzw. Vollacetal zuzugeben, während bei teuren Alkoholen, wie etwa Menthol u.s.w. das Acetal im Überschuß verwendet wird.

Zusätzlich zum eingesetzten Alkohol kann noch ein weiteres wasserfreies Lösungsmittel wie etwa unsubstituierte oder substituierte C₅ - C₂₀ Alkane, wie z.B. Hexan und Heptan usw., sowie Alkene, Siliziumverbindungen wie etwa Silikonöle u.s.w. oder andere unter den Reaktionsbedingungen inerte Lösungsmittel verwendet werden.

Die Umesterung findet erfindungsgemäß in Anwesenheit spezieller Katalysatoren statt. Als Katalysatoren kommen Zinn-, Titan- oder Zirkonsäureester, Lithiumverbindungen, sowie basische Katalysatoren in Frage.

Geeignete Katalysatoren sind aus der Gruppe der Zinnkatalysatoren Dialkylzinndicarboxylate mit 1 - 12-C-Atomen im Alkylteil. Als Dicarboxylatteil kommen Diacetate, Dilaurate, Maleate, Diisooctoate, oder gemischte Dicarboxylate, insbesondere mit längerkettigen Fettsäureestern in Frage.

Beispiele dafür sind Dibutylzinndiacetat, Dibutylzinndilaurat, Dibutylzinndiisooctoat, Dibutylzinnmaleat, Dioctylzinndilaurat, u.s.w.

Bevorzugt wird Dibutylzinndiacetat, gemischte Dibutylzinndicarboxylate mit längerkettigen Fettsäureestern und Dioctylzinndilaurat eingesetzt.

Als Titankatalysatoren eignen sich Titan(IV)-ethanolat, -isopropanolat, -propanolat, -butanolat, -isobutanolat, u.s.w.

Bevorzugt wird Titan(IV)isopropanolat eingesetzt.

Aus der Gruppe der Zirkonkatalysatoren eignen sich Zirkonate, wie Tetrapropylzirkonat, Tetraisopropylzirkonat, Tetrabutylzirkonat, Zitronensäurediethylesterzirkonat, u.s.w.

Als Lithiumkatalysatoren können Lithiumsalze z.B. Chloride, Lithiumalkoxide oder -hydroxide aber auch organische Lithiumverbindungen wie etwa Butyllithium eingesetzt werden. Bevorzugter Lithiumkatalysator ist Butyllithium.

Insbesondere bei Variante b) können jedoch auch basische Katalysatoren wie etwa Alkali (Na,K)-verbindungen, Erdalkali(Mg) oder Aluminiumverbindungen verwendet werden. Beispiele dafür sind Hydroxide, Alkoholate oder metallorganische Verbindungen.

Bevorzugt werden Zinn-, Titan- oder Lithiumkatalysatoren verwendet.

Bei der direkten Umesterung des Halbacetals nach Variante a) werden bevorzugt Dialkyl-zinndicarboxylate als Katalysatoren zugesetzt.

Die Menge an eingesetztem Katalysator liegt bei 0,001 bis 20 mol %, bevorzugt bei 0,005 bis 5 mol% und besonders bevorzugt bei 0,02 bis 3 mol%.

Das Reaktionsgemisch wird sowohl bei Variante a), als auch bei Variante b) bevorzugt bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches erhitzt, sodaß die Reaktionstemperatur in Abhängigkeit von den Reaktanten zwischen 20°C und 200°C liegt. Die

Umesterung kann weiters bei Normaldruck, aber auch bei reduziertem oder Überdruck von 0,001 bis 200 bar durchgeführt werden. Bevorzugt liegt der Druck zwischen 0,01 bis 10 bar, besonders bevorzugt ist Normaldruck. Der bei der Umesterung abgespaltene Alkohol wird bevorzugt kontinuierlich abdestilliert.

Wird als Alkohol ein nicht-wasserfreier Alkohol eingesetzt, so wird das Reaktionsgemisch vor Zugabe des Katalysators erhitzt, das Wasser abdestilliert und erst dann der Katalysator zugegeben.

Die Abtrennung des Katalysators nach erfolgter Umsetzung gelingt in guter Ausbeute durch Waschen mit Wasser, Hydrolyse des Katalysators und Filtration des ausgefallenen Metalloxides oder bevorzugt durch Abdestillieren des Produktes vom Katalysator, vorzugsweise auf einem Dünnschicht- oder Kurzwegverdampfer. Es ist auch möglich, insbesondere bei der Abtrennung durch Abdestillieren des Produktes, den abgetrennten Katalysator bzw. den Destillationsrückstand einem neuen Reaktionsansatz rückzuführen.

Im Anschluß an die Umesterungsreaktion erfolgt die Acetalspaltung zum freien Glyoxylsäureester bzw. zu dessen Hydrat. Die Acetalspaltung wird mittels saurer Katalyse oder in Anwesenheit von Lanthanidenkatalysatoren durchgeführt. Als Katalysatoren für die saure Katalyse eignen sich Säuren, bei welchen die Gefahr der Hydrolyse des Esterteiles möglichst gering ist. Beispiele dafür sind H_2SO_4 , p-Toluolsulfonsäure, u.s.w. und insbesonders für Variante b) Ameisensäure, Essigsäure u.s.w. Als Lanthaniden kommen diverse Verbindungen von Cer, Lanthan, Ytterbium, Samarium u.s.w. in Frage.

Dies sind insbesondere Chloride, Sulfate, Carboxylate.

Bei der Acetalspaltung werden die freien Aldehydgruppen des Glyoxylsäureesters unter Abspaltung des entsprechenden Alkoholes gebildet. Der Alkohol wird dabei bevorzugt kontinuierlich abdestilliert.

Als Endprodukt wird das Hydrat des gewünschten Glyoxylsäureesters bevorzugt, sodaß der freie Glyoxylsäureester gegebenenfalls noch durch Wasserzugabe in das Hydrat überführt wird.

In einer besonderen Ausführungsform wird das Glyoxylsäureestermethylhalb- oder Voll-acetal nach erfolgter Umesterung mittels Ameisensäure gespalten. Dabei wird durch die Reaktion des sich abspaltenden Methanols und der Ameisensäure Methylformiat und Wasser gebildet. Das Methylformiat wird abgetrennt, das Reaktionswasser bildet direkt das gewünschte Hydrat des Glyoxylsäureesters.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das Acetal der Variante a) oder b) mit Ameisensäure kurzfristig, d.h. unter einer Stunde zum Siedepunkt erhitzt, das Methylformiat abgezogen und das verbleibende Reaktionsgemisch rasch abgekühlt.

Diese Verfahrensvariante ist bei der Herstellung des Mentylesters von besonderem Vorteil, da die Nebenproduktbildung, d.h. die Menthenbildung vermieden wird.

Restliche Ameisensäure wird extrahiert oder bevorzugt abdestilliert. Das verbleibende Reaktionsgemisch wird entweder direkt noch warm oder nach Erwärmen bevorzugt in Hexan gelöst.

Anschließend wird die Hexanlösung mit warmen Wasser gewaschen und das Endprodukt aus der organischen Phase zum Auskristallisieren gebracht.

Die Hexan-Mutterlauge kann für nachfolgende Isolierungen ohne Qualitätsverlust für das Endprodukt rückgeführt und wiedereingesetzt werden.

Bevorzugt werden die gewünschten Endprodukte mittels Variante b) hergestellt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Umsätze bis zu 100 % erzielt, die Ausbeuten liegen bei über 95 %, während gemäß dem Stand der Technik (Tetrahepton) nur bis zu 80 % Ausbeute erreicht werden. Durch die schonenden Umeste-

rungsbedingungen können Produktreinheiten von über 99,9 % bis zu 100 % erhalten werden.

Beispiel 1:

a) Herstellung Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal

1200 g (10 mol) Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal und 40 g konz. Schwefelsäure wurden in einer Destillationsapparatur bestehend aus einen Sumpfbehälter, Rührer, Destillationskolonne (10 Böden) und Destillationskopf mit Rücklaufteiler auf 105°C erhitzt. Durch eine Spirale aus einem Edelstahlrohr, welche in einem Heizbad auf 110°C thermostatisiert wurde, wurden 300 g (9,4 mol) Methanol pro Stunde gepumpt. Der am Ausgang der Heizspirale austretende Methanoldampf wurde mit Hilfe eines Tauchrohres am Boden des Sumpfgefäßes in die Reaktionslösung eingeleitet. Der Rücklaufteiler am Kopf der Destillationskolonne wurde auf ein Verhältnis Abnahme zu Rücklauf von ca. 10:1 gestellt, wodurch sich rasch stationäre Bedingungen mit einer Kopftemperatur von ca. 70°C bei einer Sumpftemperatur von 105°C einstellten. Nach 6 h war die Umsetzung beendet, der Eintrag an Methanoldampf wurde gestoppt und die Heizung abgestellt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die Apparatur wurde evakuiert und das Reaktionsgemisch fraktioniert destilliert. Es wurden 1270 g (9,5 mol) Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal mit einem Gehalt von 99,5% (GC) erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal betrug somit 95%.

b) Umesterung Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal zu L-Menthylglyoxylat-dimethylacetal

402g (3 mol) Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal, 312g (2mol) L-Menthol und 1g Dibutylzinnndiacetat wurden in der im Schritt a) beschriebenen Apparatur auf 105 °C erhitzt. Durch die Umesterung entstandenes Methanol wurde laufend am Kopf der Kolonne abgenommen. Nach 15 h war die Umsetzung beendet. Der Restgehalt an L-Menthol betrug < 0,1% (GC). Das Reaktionsgemisch wurde am Kurzwegverdampfer bei 10 mbar vom Katalysator befreit, wobei am Sumpf des Kurzwegver-

dampfers ca. 15g Katalysator-Lösung und im Destillat des Kurzwegverdampfers 635 g Reaktionsgemisch anfielen. Das Reaktionsgemisch wurde nun im Vakuum fraktioniert destilliert. Es wurden 130 g (0,97 mol) Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal und 501 g (1,94 mol) L-Menthylglyoxylatdimethylacetal mit einem Gehalt von 99% erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal betrug 97% der Theorie.

Die am Sumpf des Kurzwegverdampfers angefallene Katalysator-Lösung wurde in einem neuen Arbeitsgang anstatt des frischen Dibutylzinn diacetats eingesetzt. Nach Durchführung des Versuches mit 402g Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal und 312g L-Menthol wie oben angegeben wurden 509 g (1,95 mol) L-Menthylglyoxylatdimethylacetal mit einem Gehalt von 99% erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal betrug daher 98% der Theorie.

c) Acetalspaltung L-Menthylglyoxylatdimethylacetal zu L-Menthylglyoxylatmonohydrat

100g (0,39 mol) L-Menthylglyoxylatdimethylacetal und 400g Ameisensäure wurden in der im Schritt a) beschriebenen Apparatur 12 min zum Sieden erhitzt. Am Kopf der Kolonne wurde Methylformiat abgenommen, während die Ameisensäure bei einer Sumpftemperatur von ca. 100°C im Reaktionssystem gehalten wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch rasch auf Raumtemperatur abgekühlt, die Apparatur evakuiert und die Ameisensäure abgezogen. Der Rückstand wurde in 800g n-Hexan durch kurzes Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst. Die Hexanolösung wurde zweimal mit je 400 ml 60°C heißem Wasser gewaschen. Danach wurde die Hexanolösung abgekühlt, wobei L-Menthylglyoxylatmonohydrat auskristallisierte. Die Kristalle wurden abfiltriert, der Filterkuchen mit 100 g kaltem Hexan gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Es wurden 64,6g (0,28 mol) L-Menthylglyoxylatmonohydrat mit einer Reinheit von 99,8 % (HPLC) erhalten. Der

Drehwert ($\alpha_D^{20} = -74^\circ$, c = 1 g/100ml, Acetonitril/Wasser 95:5) sowie die FTIR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entsprachen.

Die Mutterlauge und das Wasch-Hexan wurden vereinigt, auf 800 g eingeengt und anstatt des frischen n-Hexans in einem neuen Arbeitsgang eingesetzt. Nach Durchführung des Versuches mit 100 g L-Menthylglyoxylatdimethylacetal und 400 g Ameisensäure wie oben angegeben wurden 86,4g (0,38 mol) L-Menthylglyoxylatmonohydrat mit einer Reinheit von 99,8 % (HPLC) erhalten. Der Drehwert ($\alpha_D^{20} = -74^\circ$, c = 1 g/100ml, Acetonitril/Wasser 95:5) sowie die FTIR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entsprachen. Die Ausbeute betrug daher 97% der Theorie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern, dadurch gekennzeichnet, daß ein Glyoxylsäureesterhemiacetal
 - a) direkt mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird oder
 - b) zuerst in das entsprechende Glyoxylsäureestervollacetal überführt und dann mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird, worauf im Anschluß an a) und b) eine Acetalspaltung zum gewünschten, freien Glyoxylsäureester oder dessen Hydrat erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Glyoxylsäureesterhemiacetale Glyoxylsäuremethyl, ethyl-, n- oder i-propyl- oder t- oder -n-butylesterhemiacetale eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Überführung in das Vollacetal mittels eines flüssigen oder dampfförmigen Alkohols aus der Gruppe Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Hexanol, in Gegenwart einer Säure als Katalysator erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umesterung mittels eines chiralen oder nichtchiralen, primären, sekundären oder tertiären Alkohols erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkohol ein acyclischer, monocyclischer, bicyclischer Terpenalkohol, ein acyclischer, mono- oder tricyclischer Sesquiterpenalkohol, Di- oder Triterpenalkohol eingesetzt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator ein Zinn-, Titan- oder Zirkonsäureester, eine Lithiumverbindung oder als basischer Katalysator eine Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumverbindung eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator Dialkylzinn dicarboxylate mit 1 - 12 C-Atomen im Alkylteil, Titan (IV)-ethanolat, -i- oder n-propanolat, -n oder i-butanolat oder Butyllithium eingesetzt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Acetalspaltung mittels saurer Katalyse in Anwesenheit von H₂SO₄, p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure oder Essigsäure oder in Anwesenheit eines Lanthanidenkatalysators durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Acetalspaltung durch kurzfristiges Erhitzen des Acetals bis zu 1 Stunde bis zum Siedepunkt mit Ameisensäure, Entfernen des gebildeten Formiates und raschem Abkühlen erfolgt, worauf das Produkt aus einem Verdünnungsmittel, gegebenenfalls nach vorheriger Extraktion von Verunreinigungen mit Wasser, auskristallisiert und isoliert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.
PCT/EP 99/09517

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C67/313 C07C69/716 C07C69/675 C07C67/31 C07C69/708
C07C67/10 C07C69/013

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | DE 44 35 647 A (SOCIETE FRANCAISE HOECHST) 6 April 1995 (1995-04-06) cited in the application page 5; claims | 1 |
| A | PAVEL KRASIK: "Synthesis of Sterically Hindered Esters via Titanium Catalyzed Transesterification" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 39, no. 24, 11 June 1998 (1998-06-11), pages 4223-4226, XP002132233 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 cited in the application the whole document | 1 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

6 March 2000

Date of mailing of the International search report

21/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kinzinger, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09517

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| DE 4435647 | A 06-04-1995 | FR 2710910 A | 14-04-1995 |
| | | CH 688148 A | 30-05-1997 |
| | | GB 2282597 A, B | 12-04-1995 |
| | | US 5442094 A | 15-08-1995 |
| | | US 5489705 A | 06-02-1996 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nationales Albenzeichen

PCT/EP 99/09517

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C67/313 C07C69/716 C07C69/675 C07C67/31 C07C69/708
C07C67/10 C07C69/013

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | DE 44 35 647 A (SOCIETE FRANCAISE HOECHST) 6. April 1995 (1995-04-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 5; Ansprüche | 1 |
| A | PAVEL KRASIK: "Synthesis of Sterically Hindered Esters via Titanium Catalyzed Transesterification" TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 39, Nr. 24, 11. Juni 1998 (1998-06-11), Seiten 4223-4226, XP002132233 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument | 1 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Anmeldedatum des Internationalen Recherchenberichts

6. März 2000

21/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Kinzinger, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: eines Aktenzeichen

PCT/EP 99/09517

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------|
| DE 4435647 A | 06-04-1995 | FR | 2710910 A | 14-04-1995 |
| | | CH | 688148 A | 30-05-1997 |
| | | GB | 2282597 A, B | 12-04-1995 |
| | | US | 5442094 A | 15-08-1995 |
| | | US | 5489705 A | 06-02-1996 |